



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nlegungsschrift  
⑩ DE 195 39 361 A 1

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 9/24**  
A 61 K 31/19

②1 Aktenzeichen: 195 39 361.9  
②2 Anmeldetag: 23. 10. 95  
④3 Offenlegungstag: 24. 4. 97

DE 195 39 361 A 1

⑦1 Anmelder:  
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦4 Vertreter:  
Kinzebach und Kollegen, 81679 München

⑦2 Erfinder:  
Breitenbach, Jörg, Dr., 68199 Mannheim, DE; Härtl,  
Axel Paul, Dr., 67246 Dirmstein, DE; Hofmann,  
Jürgen, 67069 Ludwigshafen, DE; Rosenberg, Joerg,  
Dr., 67158 Ellerstadt, DE; Schießl, Michael, 67122  
Altrip, DE; Zettler, Hans Dieter, 67269 Grünstadt, DE

⑤4 Verfahren zur Herstellung von mehrschichtigen, festen Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung mehrschichtiger, fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung, wobei man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, koextrudiert und das koextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt.

DE 195 39 361 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von mehrschichtigen, festen Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung sowie die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Arzneiformen.

Arzneiformen aus mehreren Schichten, beispielsweise Manteltabletten, Mehrschichttabletten, Manteldragees und Mehrschichtdragees, finden immer häufigere Anwendung, beispielsweise um miteinander unverträgliche Wirkstoffe zu kombinieren oder um die Abgabe einer Initial- und Erhaltungsdosis bei Retardarzneiformen zu bewerkstelligen. Die Herstellung derartiger Arzneiformen erfolgt nach klassischen Methoden. So erfolgt die Herstellung von Manteltabletten durch Trockendragierung und die Herstellung von Mehrschichttabletten durch Verpressen von zwei oder mehreren Schichten von Granulaten. Hierfür sind Spezialmaschinen erforderlich, die in ihrer Arbeitsweise den üblichen Rundläufern ähneln, wobei mindestens zwei Füll- und Preßstationen Voraussetzung sind. Diese herkömmlichen Verfahren sind deshalb aufwendig und kostenintensiv.

Seit einiger Zeit ist ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten bekannt, das im Vergleich zu dem vielstufigen, diskontinuierlichen klassischen Tablettierungsverfahren wesentlich einfacher ist. Es besteht darin, daß man den Wirkstoff in einem polymeren Bindemittel aufnimmt, die wirkstoffhaltige Polymerschmelze extrudiert und den aus dem Extruder austretenden Strang in geeigneter Weise formt, siehe beispielsweise EP-A-240 904 und 240 906.

Aus der Kunststofftechnik ist die sogenannte Coextrusion bekannt, bei der Schmelzeströme aus mehreren Extrudern in einem Werkzeug so zusammengeführt werden, daß sich der gewünschte Schichtaufbau aus verschiedenen Thermoplasten ergibt. In der Pharmaindustrie ist der Einsatz der Coextrusion hauptsächlich auf die Herstellung von Verpackungsfolien begrenzt. Darüber hinaus ist die Herstellung von Polymerkapseln und gecoateten Wirkstoffen in Form eines Fischmedikamentes und eines Implantats bekannt:

Die WO-A-89/12442 beschreibt eine pharmazeutische Dosierungsform für die Medikation von Fischen. Arzneimittel werden Fischen in der Regel über das Futter verabreicht, d. h. das Arzneimittel wird mit dem Futter vermischt. Dabei bestand das Problem, daß das arzneimittelhaltige Futter aufgrund seines Geschmacks von den Fischen nicht angenommen wurde. Das hatte zur Folge, daß ein großer Teil des arzneimittelhaltigen Futters über längere Zeit im Wasser verblieb, ungenutzt blieb und absinken konnte. Dies führte zu einer unerwünschten Freisetzung des Arzneimittels in das Wasser, was natürlich eine Verschmutzung des Wassers zur Folge hatte.

Zur Lösung dieses Problems schlägt die WO 89/12442 eine durch Coextrusion erhaltene Dosierungsform vor, die aus einer äußeren Schicht besteht, welche eine innere Kammer umgibt. Die äußere Schicht besteht aus einem Stärkederivat, das ein geeignetes tierisches oder pflanzliches Material enthält, um die Dosierungsform den Fischen annehmbar zu machen. Außerdem ist die äußere Schicht für Wasser und den in der inneren Kammer enthaltenen Wirkstoff impermeabel. Die innere Kammer enthält den Wirkstoff in einer viskosen Suspension, welche die Kammer nur teilweise ausfüllt. Dadurch wird ein Luftraum bereitgestellt, welcher der Do-

sierungsform den nötigen Auftrieb verleiht, damit sie nicht absinkt, sondern im Wasser schwimmt.

Die US-A-5,283,187 beschreibt ein Implantat, das als Wirkstoff eine Zellsuspension enthält, welche in eine semipermeable Polymermembran eingeschlossen ist. Die Herstellung des Implantats erfolgt durch Coextrusion der Zellsuspension mit einer Lösung des Polymers in einem geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel. Das Polymer muß so gewählt sein, daß es beim Extrudieren koagulierte und ein Netzwerk aus Kanälen bildet, so daß die Membran semipermeabel wird.

Die EP-A-303 306 beschreibt ein zylindrisches Implantat, das einen Kern aus einem Ethylen/Vinylacetat-Copolymer mit einem Schmelzindex von mehr als 10 g/10 min und einem Vinylacetatgehalt von mindestens 20 Gew.-% aufweist. Der Kern ist von einer Membran mit einer Dicke von 50 bis 250 µm umgeben, welche ebenfalls aus einem Ethylen/Vinylacetat-Copolymer besteht. Dieses Polymer besitzt allerdings einen Schmelzindex von weniger als 10 g/10 min und einen Vinylacetatgehalt von weniger als 20 Gew.-%. Die Membran dient dazu, die Freisetzung des im Kern enthaltenen Wirkstoffes, ein Kontrazeptivum, so zu regulieren, daß dieses in einer Tagesdosis von 15 bis 30 µg über einen Zeitraum von wenigstens 2 Jahren freigesetzt wird. Das Implantat wird durch Coextrusion der beiden Polymerschichten hergestellt.

Die oben erwähnten Implantate werden parenteral, beispielsweise subkutan, verabreicht. Die äußere Schicht der Implantate ist so beschaffen, daß sie sich in den Körperflüssigkeiten nicht auflöst und das Implantat daher auf einfache Weise wieder aus dem Körper entfernt werden kann.

Demgegenüber bestehen ganz andere Anforderungen an eine oral oder rektal verabreichbare Arzneiform, welche die gezielte Einstellung der gewünschten Freisetzungseigenschaften des Wirkstoffes erlauben soll. Eine derartige Arzneiform soll, im Vergleich zu einem Implantat, den Wirkstoff relativ rasch in der gewünschten Weise und am gewünschten Ort freisetzen und sich zweckmäßigerweise in Körperflüssigkeit auflösen.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, feste, oral oder rektal verabreichbare Arzneiformen sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen, das es erlaubt, die Arzneiform auf einfache und schonende Weise herzustellen und für die gewünschte Freisetzungseigenschaften zu sorgen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch eine mehrschichtige feste Arzneiform gelöst wird, die durch Coextrusion von zwei Massen aus einem pharmazeutisch akzeptablen thermoplastischen Polymer, von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, erhältlich ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung mehrschichtiger fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, physiologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, coextrudiert und das coextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt, sowie die Arzneiformen, die nach diesem Verfahren erhältlich sind.

Es zeigt:

Fig. 1 eine schematische Schnittdarstellung der Coex-

trusion und Formung von Tabletten mit einer Formwalze,

Fig. 2 eine schematische Schnittdarstellung der Formung von Tabletten mit einer Quetschvorrichtung.

Zu festen Arzneiformen für die orale und rektale Verabreichung wählen insbesondere Tabletten, Dragees, Pastillen und Pellets sowie Suppositorien.

Die erfindungsgemäß hergestellten Arzneiformen sind vorzugsweise so beschaffen, daß die äußere Schicht (die äußeren Schichten) keine Membran darstellt (darstellen), sondern in der Körperflüssigkeit löslich und/oder quellbar ist (sind) und gegebenenfalls eine Schutz- oder Haftschrift darstellt.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Arzneiformen umfassen vorzugsweise zwei oder drei Schichten. Sie können in offener oder geschlossener Form vorliegen, insbesondere als offene oder geschlossene Mehrschicht-tablette.

Wenigstens eine der Schichten enthält wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff. Es ist auch möglich, einen weiteren Wirkstoff in eine andere Schicht aufzunehmen. Dies hat den Vorteil, daß zwei miteinander unverträgliche Wirkstoffe verarbeitet werden können oder daß die Freisetzungseigenschaft des Wirkstoffes gesteuert werden kann. Beispielsweise ist es möglich, eine Initialdosis zur Aufnahme eines Wirkstoffes in eine der äußeren Schichten und eine Erhaltungsdosis durch Aufnahme des Wirkstoffes in die innere(n) Schicht(en) bereitzustellen.

Die Dicke der Schichten kann in Abhängigkeit von der gewünschten Freisetzungseigenschaft gewählt werden. Je dicker die Schicht ist, umso länger wird die Freisetzung des Wirkstoffes verzögert, d. h. umso länger hält die Wirkung an.

Die erfindungsgemäßen Arzneiformen sind insbesondere geeignet, um das sogenannte Colon-Targeting zu bewerkstelligen. Zu diesem Zweck kann die Freisetzung des Wirkstoffes durch die Wahl entsprechender Materialien zeitlich, pH-abhängig oder enzymabhängig gesteuert werden. Die zeitliche Steuerung kann beispielsweise durch die Dicke einer Schicht und/oder rasch oder langsam sich auflösende Materialien erfolgen. Eine relativ rasche Auflösung erfolgt beispielsweise mit Polyvinylpyrrolidon, eine relativ langsame Auflösung mit Ethylcellulose, Polyacrylaten oder Polymethacrylaten (Eudragit RL, RS).

Die pH-abhängige Steuerung kann durch Verwendung magensaftlöslicher (z. B. Polyvinylpyrrolidon) und/oder magensaftresistenter, darmsaftlöslicher Materialien (z. B. Cellulosephthalate, Polyacrylate oder Methacrylate (Eudragit L 30 D oder S)) erfolgen.

Die enzymabhängige Steuerung kann beispielsweise durch Verwendung von Materialien erfolgen, die den Wirkstoff erst unter Einwirkung von Enzymen im Darm freisetzen, wie Galactomannane.

Die Herstellung der Arzneiformen erfolgt ausgehend von mindestens zwei separaten Massen (Mischungen), welche jeweils mindestens ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables polymeres Bindemittel, ggf. einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe sowie einen oder mehrere übliche Hilfsstoffe umfassen und welche durch Schmelzen oder Erweichen mindestens einer Komponente teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher extrudierbar werden. Die Glasübergangstemperatur der Masse liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in der Masse enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sein. Beispi-

le für geeignete Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Stärke, Stärke-derivate, z. B. Maltodextrine, Zuckeralkohole, wie Mannit oder Palatinose, und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP vorzugsweise bei 12 bis 35, insbesondere bei 12 bis 17.

Bevorzugte Bindemittel zur Aufnahme eines Wirkstoffes sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern und Hydroxyalkylacrylate.

Bevorzugte Bindemittel für wirkstofffreie Schichten sind in wäßrigem Medium oder bei pH < 5 unlösliche Bindemittel, insbesondere Hydroxyalkylcellulosen, Alkylcellulosen, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, Polyacrylate, Cellulosephthalate, Polylactide und Galactomannane.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamt-mischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt, wie langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Zuckeralkohole, z. B. Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit oder Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z. B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoessäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z. B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester) Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht. Vorzugsweise umfaßt die Mischung keinen Weichmacher.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z. B. Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z. B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Tal-

cum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht; Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht, bevorzugt sind;

Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht; Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formtrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z. B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetracetat, Polymere wie z. B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernstein säure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z. B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69—88 (1986) angegeben.

Einzige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosis-einheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen, z. B. Ibuprofen/Coffein, können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothen säure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inosit und Liponsäure, sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe,

K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

5 Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albrazolam, Alfalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa,  
15 Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävalansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxyphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein,  
25 Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxocyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen,  
40 Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V,  
55 Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpiridid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Tiolopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Van-

comycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril.

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Vor der Koextrusion muß die Masse für jede Schicht der Arzneiform separat zubereitet werden. Zu diesem Zweck werden die Ausgangskomponenten lösungsmittelfrei in einem separaten Extruder oder Schmelzebehälter mit nachgeschalteter Zahnradschneckenpumpe verarbeitet. Dabei können die Komponenten einzeln oder als Trokenvormischung kontinuierlich (z. B. über Differentialdosierungswaagen) eingespeist werden. In dem Extruder oder Schmelzebehälter erfolgt dann ein Vermischen und/oder Erweichen oder Aufschmelzen der Masse. Wenn man wünscht, einen insbesondere temperaturempfindlichen Wirkstoff einzuarbeiten, so wird dieser zweckmäßigerweise erst nach dem Erweichen oder Aufschmelzen der Masse zugegeben und durch Längs- und Quervermischen im Extruder oder in einem Knetor oder Mischreaktor eingearbeitet und mit der Masse homogenisiert. Für die Zubereitung der Masse ist ein Extruder, insbesondere ein Zweischneckenextruder oder Einschneckenextruder mit Mischabteil, besonders zweckmäßig, da hierbei unter materialspezifisch optimalen Bedingungen gearbeitet werden kann. Beispielsweise kann für jede Schicht eine unterschiedliche Verarbeitungstemperatur gewählt werden.

Die geschmolzenen oder plastischen Massen aus den einzelnen Extrudern oder anderen Aggregaten werden in ein gemeinsames Koextrusionswerkzeug geführt, ausgeformt und ausgetragen. Die Form der Koextrusionswerkzeuge richtet sich nach der gewünschten Arzneiform. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austrittsspalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsenauslegung erfolgt dabei in Abhängigkeit von dem zur Anwendung kommenden polymeren Bindemittel und der gewünschten Arzneiform.

Nach dem Austrag aus dem Koextrusionswerkzeug erfolgt eine Formung zu der gewünschten Arzneiform. Dabei kann eine Vielzahl von Formen je nach Koextrusionswerkzeug und Art der Formung erzeugt werden. Beispielsweise kann man aus einem Strang, der aus einem Breitschlitzwerkzeug austritt und der insbesondere zwei oder drei Schichten aufweist, durch Ausstanzen oder Ausschneiden z. B. mittels Glühdraht, offene Mehrschichttabletten herstellen. Alternativ können offene Mehrschichttabletten über ein Werkzeug mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt über einen Heißabschlag, d. h. durch Zerschneiden bzw. Zerhacken des Stranges unmittelbar nach dem Austritt aus der Düse, oder vorzugsweise über einen Kaltabschlag, d. h. durch Zerschneiden bzw. Zerhacken des Stranges nach zumindest teilweise Abkühlen, separiert werden.

Geschlossene Arzneiformen, d. h. Arzneiformen, bei denen die wirkstoffhaltige Schicht vollständig von einer wirkstofffreien Schicht umgeben ist, erhält man insbesondere über ein Werkzeug mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt durch Behandlung des Stranges in einer geeigneten Quetschvorrichtung, wie sie beispiels-

weise in den Fig. 1 und 2, die in den nachfolgenden Beispielen erläutert wird, gezeigt ist. Dabei ist es von Vorteil, wenn bei bereits abgekühlter Außenschicht die Innenschicht der Mehrschichttablette beim Eintritt in die Quetschvorrichtung noch plastisch verformbar ist. Auf diese Weise lassen sich insbesondere Tabletten, vorzugsweise Oblong-Tabletten, Dragees, Pastillen und Pellets herstellen.

Die mehrschichtigen Arzneiformen können in einem nachgeschalteten Verfahrensschritt nach üblichen Methoden rundiert und/oder mit einem Coating versehen werden. Das Rundieren erfolgt vorzugsweise durch Walzen, Bänder und Pressen und das Coating durch Behandlung in Dragierkesseln, Wirbelschicht-, Fließbett- oder Flugschichtapparatur.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es somit möglich, auf besonders einfache und schonende Weise feste Arzneiformen zur oralen und rektalen Verabreichung herzustellen. Außerdem bietet das Verfahren die Möglichkeit, die gewünschte Freisetzungseigenschaft durch die Wahl der Arzneiform und des Aufbaus davon und durch die Wahl des polymeren Bindemittels in einem weiten Bereich einzustellen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

#### Beispiel 1

Über einen zweiwelligen Extruder auf (Typ ZSK 25) werden 10 kg/h Hydroxypropylcellulose (Klucel F) kontinuierlich dosiert und aufgeschmolzen. Parallel dazu werden über einen weiteren 2-welligen Extruder (ZSK 30) 30 kg/h Polyvinylpyrrolidon (PVP), das als Wirkstoff 30 Gew.-% Ibuprofen enthält, aufbereitet. Diese Stränge werden so gerührt, daß über eine konzentrische kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse ein Strang, bestehend aus einem wirkstoffhaltigen PVP-Kern und einer Klucel-Hülle, unter folgenden Bedingungen extrudiert wird:

#### Extruder ZSK 30:

Schuß 1: 43°C  
 Schuß 2: 57°C  
 Schuß 3: 120°C  
 Schuß 4: 100°C  
 Schuß 5: 100°C  
 Kopf: 100°C  
 Düse: 100°C

#### Extruder ZSK 25:

Schuß 1: 70°C  
 Schuß 2: 120°C  
 Schuß 3: 110°C  
 Schuß 4: 100°C  
 Schuß 5: 100°C  
 Kopf: 110°C  
 Düse: 100°C

Dieser Strang wird dann über die in den Fig. 1 und 2 gezeigte Abquetschvorrichtung in geschlossene Oblong-Tabletten separiert. In Fig. 1 ist die Koextrusionsdüse mit 1 bezeichnet. Der aus der Düse austretende Strang 2 (die einzelnen Schichten sind in der Figur nicht gezeigt) wird in einen Kalandrier mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen 3 geführt. Die Formwalzen weisen Vertiefungen 5 auf, welche durch Stege 6

getrennt sind. Der Abstand der Formwalzen 3 ist so gewählt, daß sie einander an einer Linie auf einem der Stege 6 berühren oder daß lediglich ein sehr geringer Abstand besteht. Die Form der Vertiefungen 5 ist in einem weiten Bereich wählbar, so daß auf diese Weise zahlreiche Arzneiformen hergestellt werden können.

Der aus der Koextrusionsdüse 1 austretende Strang 2 wird in den Vertiefungen 5 aufgenommen und durch die Stege 6 zu einzelnen Arzneiformen separiert. Mit der in Fig. 1 gezeigten Vorrichtung erhält man auf diese Weise Oblong-Tabletten 4, die miteinander noch über den Grat 8 verbunden sind.

Alternativ kann das Quetschen mit der in Fig. 2 gezeigten Vorrichtung erfolgen. Der aus der Koextrusionsdüse austretende Produktstrang 2 wird in eine Vorrichtung geführt, welche zwei einander gegenüberliegende und den Strang 2 umschließende Quetschbalken 7 aufweist. Die Quetschbalken 7 sind senkrecht zum Strang 2 beweglich (in Fig. 2 durch die Pfeile angedeutet) und weisen einander gegenüberliegende Vertiefungen, entsprechend den Vertiefungen auf den Kalenderwalzen 3 in der Fig. 1, auf. Um die Arzneiform zu separieren, werden die Quetschbalken 7 in Richtung auf den Strang 2 bewegt, bis sie einander berühren oder einen nur noch sehr geringen Abstand besitzen. Auf diese Weise kommt es zu einer Separierung der Arzneiform, wobei die einzelnen Arzneiformen noch über einen Grat 8 miteinander verbunden sind. Mit der in Fig. 2 gezeigten Vorrichtung erhält man ebenfalls geschlossene Oblong-Tabletten.

Die erhaltenen Oblong-Tabletten können in üblicher Weise, beispielsweise in rotierenden Kesseln, entgratet werden.

Die Klucel-Außenhülle der erhaltenen Oblong-Tabletten bewirkt eine langsamere Freisetzung des im PVP-Kern dispers verteilten Wirkstoffes.

#### Beispiel 2

Nach den in Beispiel 1 angegebenen Verfahren und mit den dort beschriebenen Materialien, wobei die Hydroxypropylcellulose 5% Coffein enthält, erhält man Tabletten, die im Kern Ibuprofen und in der Außenschicht Coffein enthalten.

#### Beispiel 3

Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 25) werden 10 kg/h eines Gemisches aus Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose im Gewichtsverhältnis 8 : 1 kontinuierlich dosiert und aufgeschmolzen. Parallel dazu werden über einen weiteren zweiwelligen Extruder (ZSK 30) 15 kg/h Polyvinylpyrrolidon, das als Wirkstoff 40 Gew.-% Paracetamol enthält, aufbereitet. In einem dritten Strang werden über eine Zahnradpumpe 15 kg/h Hydroxypropylcelluloseschmelze, die als Wirkstoff 40 Gew.-% Paracetamol enthält, fördert.

Diese Stränge werden so in eine konzentrische kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse geführt, daß ein Strang extrudiert wird, der aus einem Hydroxypropylcellulosekern mit geringer Freisetzungsrage, einer umgebenden Schicht von Polyvinylpyrrolidon hoher Freisetzungsrage und einer Hydroxypropylcellulose/Ethylcellulose-Hülle besteht (die Extrusionsbedingungen sind wie in Beispiel 1 angegeben).

Der extrudierte Strang wird über die in Fig. 1 oder Fig. 2 gezeigte Abquetschvorrichtung in einzelne geschlossene Tabletten separiert.

Durch die erhaltene Mehrschichttablette kann die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes zur Erhöhung der Patientencompliance optimal gesteuert werden.

#### Beispiel 4

In einem zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 30) werden 15 kg/h Polyvinylpyrrolidon, das als Wirkstoff 30 Gew.-% Nifedipin enthält, aufbereitet. In einem weiteren Strang werden parallel dazu über eine Zahnradpumpe 15 kg/h Hydroxypropylcelluloseschmelze, die als Wirkstoff 40 Gew.-% Nifedipin enthält, gefördert.

Die beiden Stränge werden so über eine Breitschlitzdüse (3 Schlitze) geführt, daß eine Masse mit Sandwichstruktur extrudiert wird, die aus einer Hydroxypropylcelluloseschicht mit geringer Freisetzungsrage, die auf beiden Seiten von einer Polyvinylpyrrolidonschicht mit hoher Freisetzungsrage umgeben ist, besteht (Extrusionsbedingungen wie in Beispiel 1 angegeben).

Der extrudierte Strang wird über eine Ausstanzvorrichtung in offene Mehrschichttabletten separiert.

In einem anschließenden Verfahrensschritt können die erhaltenen offenen Mehrschichttabletten in einem Dragierkessel mit einem Acrylsäurecopolymer umhüllt werden.

Durch die Sandwichstruktur der Mehrschichttablette kann die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes zur Erhöhung der Patientencompliance optimal gesteuert werden.

#### Beispiel 5

Man erzeugt nach dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren und mit den dort angegebenen Materialien einen Strang, der über eine geeignete Kaltabschlagvorrichtung in offene Mehrschichttabletten separiert wird. Die Klucel-Außenhülle bewirkt eine langsamere Freisetzung des im PVP-Kern dispers verteilten Wirkstoffes.

#### Beispiel 6

Mit den in Beispiel 3 beschriebenen Materialien und nach den dort beschriebenen Verfahren erzeugt man einen Strang aus einem Hydroxypropylcellulose-Kern geringer Freisetzungsrage, einer umgebenden Schicht von Polyvinylpyrrolidon mit hoher Freisetzungsrage und einer äußeren Schicht aus Hydroxypropylcellulose/Ethylcellulose. Dieser Strang wird über eine Kaltabschlagvorrichtung in einzelne offene Mehrschichttabletten separiert.

Durch diese Anordnung der Mehrschichttablette kann die Freisetzungskinetik zur Erhöhung der Patientencompliance optimal gesteuert werden.

#### Beispiel 7

Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 25) werden 10 kg/h Polylactid kontinuierlich dosiert und aufgeschmolzen. Parallel dazu werden in einem weiteren zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 30) 30 kg/h Polyvinylpyrrolidon, das als Wirkstoff 40 Gew.-% Ibuprofen enthält, aufbereitet. Die beiden Stränge werden über eine kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse so geführt, daß man einen Strang erhält, der aus einem wirkstoffhaltigen PVP-Kern und einer Polylactid-Hülle besteht (Extrusionsbedingungen wie in Beispiel 1 angegeben).

Dieser Strang wird über eine Kaltabschlagvorrichtung

tung in einzelne offene Mehrschichttabletten separiert.

Die Polylactidhülle ist hydrolysestabil und kann sowohl enzymatisch als auch hydrolytisch zersetzt werden, so daß der Wirkstoff aus der Kernmatrix freigesetzt werden kann.

#### Beispiel 8

Über einen zweiwelligen Extruder (ZSK 25) werden 10 kg/h Vinylpyrrolidon/Vinylacetat (6 : 4)-Copolymer (30 Gew.-%) mit 40 Gew.-% Mannit und 30 Gew.-% Verapamil aufgeschmolzen. Parallel dazu werden über einen weiteren zweiwelligen Extruder (ZSK 30) 30 kg/h Hydroxypropylcellulose, die als Wirkstoff 30 Gew.-% Verapamil enthält, aufbereitet. Die beiden Stränge werden über eine kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse unter den in Beispiel 1 genannten Bedingungen extrudiert. Die Ausformung zu Tabletten erfolgt mit der in Fig. 2 gezeigten Vorrichtung nach der in Beispiel 1 angegebenen Methode. Die Tabletten bestehen aus einem wirkstoffhaltigen Hydroxypropylcellulosekern und einer Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer-Mannithülle.

#### Beispiel 9

Nach dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren werden Tabletten hergestellt, die einen Hydroxypropylcellulose-Kern (niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Typ LH 31) mit Vitamin A und E und eine Hydroxypropylcellulose-Hülle (Klucel F) mit Vitamin C besitzen.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung mehrschichtiger, fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung, **dadurch gekennzeichnet**, daß man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, koextrudiert und das koextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das polymere Bindemittel für eine wirkstofffreie Schicht ausgewählt ist unter Hydroxyalkylcellulosen, Alkylcellulosen, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, Cellulosephthalaten, Polyacrylaten, Galactomannanen und Polylactiden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, das das polymere Bindemittel für eine wirkstoffhaltige Schicht ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisaten von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern und Hydroxyalkylacrylaten.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Wirkstoff verwendet, der ausgewählt ist unter Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin, Coffein, Captopril und Vitaminen oder Mischungen von zwei oder mehreren dieser Wirkstoffe.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung geschlossener Arzneiformen die Koextrusion mit einer konzentrischen kreisringspaltförmigen Koextrusionsdüse und die Formung in einem Formkalander oder durch Heiß- oder Kaltabschlag durchführt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung offener Arzneiformen, insbesondere offener Mehrschichttabletten, die Koextrusion unter Verwendung einer Breitschlitzdüse und die Formung durch Ausstanzen durchführt.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als polymeres Bindemittel für die Außenschicht(en) Hydroxypropyl-Cellulose und für die Innenschicht bzw. den Kern Polyvinylpyrrolidon verwendet.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Ibuprofen alleine oder Ibuprofen/Coffein oder die Vitamine A, C, E verwendet, wobei sich das Ibuprofen bzw. die Vitamine A und E im Kern und das Coffein bzw. das Vitamin C in der Außenschicht befinden.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, daß man die mehrschichtigen Arzneiformen in einem anschließenden Verfahrensschritt rundiert und/oder mit einem Coating versieht.
10. Mehrschichtige feste Arzneiform zur oralen oder rektalen Verabreichung, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

migen Koextrusionsdüse und die Formung in einem Formkalander oder durch Heiß- oder Kaltabschlag durchführt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung offener Arzneiformen, insbesondere offener Mehrschichttabletten, die Koextrusion unter Verwendung einer Breitschlitzdüse und die Formung durch Ausstanzen durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als polymeres Bindemittel für die Außenschicht(en) Hydroxypropyl-Cellulose und für die Innenschicht bzw. den Kern Polyvinylpyrrolidon verwendet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Ibuprofen alleine oder Ibuprofen/Coffein oder die Vitamine A, C, E verwendet, wobei sich das Ibuprofen bzw. die Vitamine A und E im Kern und das Coffein bzw. das Vitamin C in der Außenschicht befinden.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, daß man die mehrschichtigen Arzneiformen in einem anschließenden Verfahrensschritt rundiert und/oder mit einem Coating versieht.

10. Mehrschichtige feste Arzneiform zur oralen oder rektalen Verabreichung, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.

Fig. 1

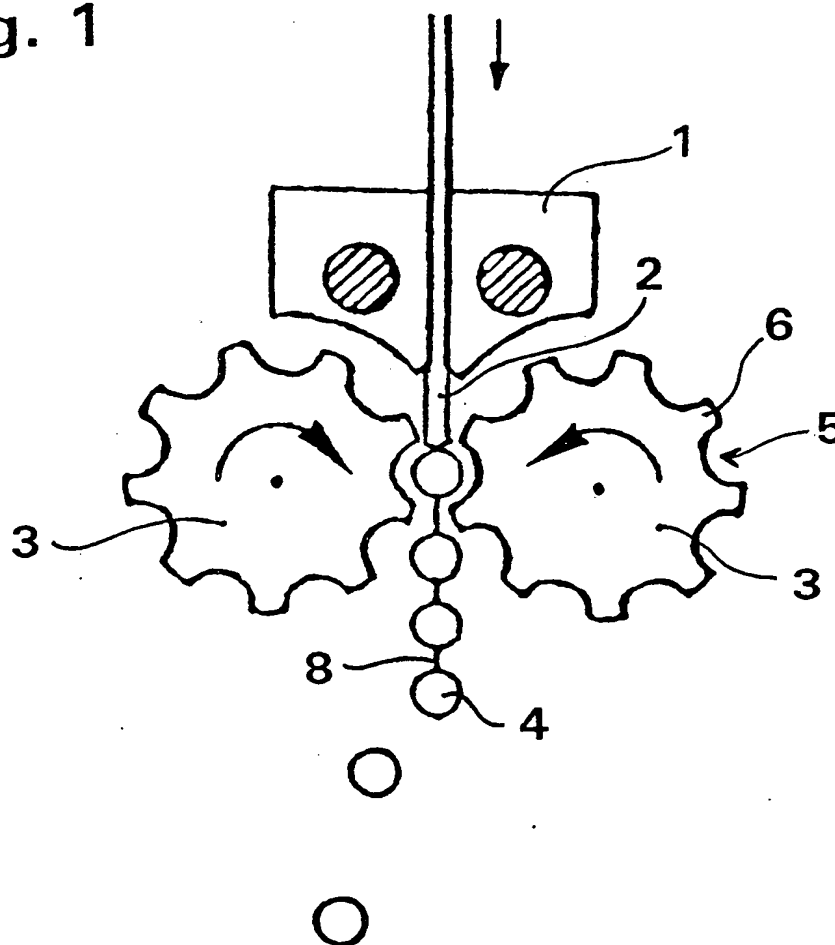


Fig. 2

